



MAILED 19 JAN 2004

WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 14 NOV. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 1/2

BRI

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 e W / 210502

REMISE DES PIÈCES DATE 13 AOUT 2003		Réserve à l'INPI									
LIEU 06 INPI Sophia Antipolis		Nº D'ENREGISTREMENT 0309889									
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 13 AOUT 2003									
Vos références pour ce dossier (facultatif) Bv 03-41											
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> Nº attribué par l'INPI à la télécopie NATURE DE LA DEMANDE <input checked="" type="checkbox"/> Cochez l'une des 4 cases suivantes <table border="0"> <tr> <td>Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Demande divisionnaire <input type="checkbox"/></td> <td>Demande de brevet initiale <input type="checkbox"/> ou demande de certificat d'utilité initiale <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Transformation d'une demande de brevet européen <input type="checkbox"/></td> <td>Demande de brevet initiale <input type="checkbox"/> Nº _____ Date _____</td> </tr> <tr> <td>Nº _____</td> <td>Date _____</td> </tr> </table>				Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/>	Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/>	Demande divisionnaire <input type="checkbox"/>	Demande de brevet initiale <input type="checkbox"/> ou demande de certificat d'utilité initiale <input type="checkbox"/>	Transformation d'une demande de brevet européen <input type="checkbox"/>	Demande de brevet initiale <input type="checkbox"/> Nº _____ Date _____	Nº _____	Date _____
Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/>	Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/>										
Demande divisionnaire <input type="checkbox"/>	Demande de brevet initiale <input type="checkbox"/> ou demande de certificat d'utilité initiale <input type="checkbox"/>										
Transformation d'une demande de brevet européen <input type="checkbox"/>	Demande de brevet initiale <input type="checkbox"/> Nº _____ Date _____										
Nº _____	Date _____										
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) UTILISATION D'UN PEPTIDE COMME PRINCIPE ACTIF AMINCISSANT.											
4. DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE											
<input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date _____ Nº _____ <input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date _____ Nº _____ <input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date _____ Nº _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»											
5. DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases) <input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique Nom ou dénomination sociale Société d'Extraction des Principes Actifs (VINCIENCE SA) Prénoms _____ Forme juridique SA Nº SIREN 19 6 4 8 0 1 6 2 5 Code APE-NAF 2 4 6 L Domicile ou siège 655 route du pin Montard Les Bouillides BP 212 Rue 10 6 4 1 0 Biot Code postal et ville FRANCE Pays FR Nationalité FR Nº de téléphone (facultatif) 04 92 94 16 06 Nº de télécopie (facultatif) 04 93 65 44 43 Adresse électronique (facultatif) vincience@vincience.com <input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»											

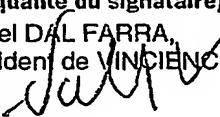
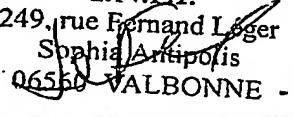
**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

REMISE DES PIÈCES	Réervé à l'INPI
DATE	13 AOUT 2003
UEU	06 INPI Sophia Antipolis
N° D'ENREGISTREMENT	0309889
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	

DB 540 W / 210502

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)	
Nom	
Prénom	
Cabinet ou Société	
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel	
Adresse	Rue
	Code postal et ville
	Pays
N° de téléphone (facultatif)	
N° de télécopie (facultatif)	
Adresse électronique (facultatif)	
7 INVENTEUR (S)	
Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE	
<input checked="" type="checkbox"/> Etablissement immédiat ou établissement différé <input type="checkbox"/>	
Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versants)	
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES	
<input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG <input type="checkbox"/>	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS	
<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Le support électronique de données est joint	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes	
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)	
Daniel DAL FARRA, Président de VINCIENCE SA 	
VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	
I.N.P.I. 249, rue Fernand Léger Sophia Antipolis  06560 VALBONNE -	

L'invention concerne le domaine de la cosmétique et de la pharmaceutique, notamment le domaine de la dermatologie.

La présente invention a pour objet l'utilisation d'au moins un peptide de séquence (AA)_n-Arg-Gly-Ser-(AA)_n, dans laquelle (AA) est un quelconque acide aminé ou un de ses dérivés, n étant compris entre 0 et 3, en tant qu'agent amincissant, dans ou pour la préparation d'une composition cosmétique et/ou dermatologique et/ou pharmaceutique. Ledit peptide étant, notamment, destiné au traitement de la cellulite et/ou utilisé afin de diminuer, éliminer ou prévenir les surcharges graisseuses sous-cutanées.

La peau est un organe de revêtement recouvrant la totalité de la surface du corps. C'est un organe vital assurant des fonctions multiples telles que des fonctions sensitives, protectrices vis-à-vis d'agressions externes multiples, immunitaires, métaboliques ou encore thermorégulatrices. Ces rôles sont rendus possibles grâce à une structure complexe qui associe des structures tissulaires variées.

La peau est constituée de trois compartiments distincts superposés : l'épiderme, le derme et l'hypoderme. L'épiderme est un épithélium de revêtement qui constitue la structure externe de la peau et assure sa fonction de protection. Le derme est un tissu conjonctif qui participe à la résistance, à l'élasticité et surtout à la tonicité de la peau et/ou des muqueuses. Au-dessous du derme se trouve une couche de tissus adipeux : l'hypoderme.

L'hypoderme est constitué d'une couche de graisse de réserve, ou tissus adipeux blanc, rattaché à la partie inférieure du derme par des expansions de fibres de collagènes et de fibres élastiques. Il est constitué des grosses cellules vacuolisées, les adipocytes, presque entièrement remplies de triglycérides. Ces cellules peuvent changer rapidement de volume, lors d'un amaigrissement ou d'une prise de poids, et peuvent mesurer de 40 à 120 µm de diamètre, ce qui correspond à une variation de 27 fois en volume. Le tissu adipeux contient également du tissu conjonctif dans lequel se trouvent, entre autres, des fibroblastes particuliers et des préadipocytes.

Ce tissu adipeux constitue le plus grand réservoir énergétique de l'organisme. Il est capable de stoker des lipides sous forme de triglycérides ou de les libérer sous forme d'acides gras et de glycérol. Les réserves lipidiques de l'organisme se renouvellent en permanence et il existe un équilibre, constamment adapté aux besoins énergétiques de l'organisme, entre le

phénomène de lipolyse, qui libère des acides gras, et le phénomène de lipogenèse qui les stockent.

Si un déséquilibre s'installe dans l'organisme entre ces deux phénomènes comme, par exemple, si les quantités de graisses stockées deviennent supérieures aux quantités de graisses éliminées par lipolyse, la graisse est stockée dans les adipocytes, dont le volume et le nombre augmentent (on parle d'hypertrophie et d'hyperplasie des adipocytes). Le développement excessif de la masse adipeuse peut alors se traduire par des modifications de l'aspect de la peau, voire évoluer vers une surcharge pondérale de l'individu, ou encore progresser vers une réelle obésité.

La cellulite est une configuration particulière du tissu adipeux, considérée, de nos jours, comme inesthétique. Elle désigne un aspect matelassé et capitonné de la peau qui correspond, de façon schématique, à l'accentuation de tissus adipeux dans certaines régions du corps, en particulier, chez la femme, au niveau des hanches, des cuisses, des fesses, des genoux et des avant-bras. À un stade avancé de la formation de cellulite, la peau prend spontanément l'aspect de « peau d'orange » ou capiton, qui se caractérise par une succession de petites bosses et dépressions dues à une traction de l'épiderme vers les tissus profonds.

D'un point de vue pathologique, deux phénomènes principaux concourent à la formation du tissu cellulitaire : une hypertrophie des cellules adipeuses par surcharge en triglycérides et une hyperviscosité de la substance fondamentale (par polymérisation des polysaccharides). Ces modifications gênent les échanges cellulaires et la mobilité des fibres conjonctives (collagène, élastine et réticuline), ce qui se traduit par une rétention d'eau et par un ralentissement de la circulation veineuse et lymphatique.

De nos jours, de nombreux efforts de recherche sont effectués de façon à trouver une manière efficace afin de lutter contre la cellulite et les surcharges graisseuses en général. De nombreuses méthodes ont été employées, comme par exemple certaines techniques médico-chirurgicales telle que la lipoplastie, le drainage lymphatique, la mésothérapie, les techniques d'ionophorèse... Cependant ces techniques, bien qu'efficaces, sont lourdes et contraignantes. Des voies biologiques ont été étudiées de façon à agir, d'une manière douce et non invasive, sur les mécanismes de formation des surcharges graisseuses sous-cutanées.

Des solutions ont été proposées pour intervenir, notamment, sur le métabolisme des acides gras. Les actifs cosmétiques et pharmaceutiques vont donc agir à différents niveaux de façon à prévenir l'apparition de cellulite. Ils vont, par exemple, favoriser la lipolyse ou bien inhiber la lipogenèse, c'est-à-dire diminuer la formation des triglycérides.

Une voie particulièrement efficace afin d'agir sur le métabolisme des acides gras, et favoriser leur élimination, est d'agir au niveau de la lipolyse.

La lipolyse est régulée par le taux d'AMPc intracellulaire, qui stimule la Triglycéride-lipase, enzyme permettant l'hydrolyse des triglycérides. Cette enzyme scinde les triglycérides en acides gras libres et en glycérol, qui sont relargués dans le milieu extracellulaire et éliminés dans la circulation sanguine.

L'AMPc est lui-même régulé par une activation de l'adénylcyclase ou par une inhibition de la phosphodiesterase. Ainsi, une des possibilités afin d'augmenter la lipolyse dans les cellules graisseuses consiste à développer des substances capables de stimuler la synthèse de l'AMPc, en activant l'adénylcyclase, ou des substances capables de diminuer la destruction de l'AMPc comme, par exemple, en inhibant la phosphodiesterase.

Le rôle central joué par la quantité d'ATP intracellulaire dans le métabolisme de l'adipocyte est un phénomène bien connu. En augmentant la quantité d'ATP intracellulaire, on stimule la cellule et on lui apporte l'énergie nécessaire afin de synthétiser les enzymes qui induiront des mécanismes d'activation et qui permettront ainsi d'augmenter le métabolisme adipocytaire. Cet ATP pourra, entre autres, faciliter la synthèse d'AMPc, en fournissant, par exemple, l'énergie nécessaire à l'activation des différents récepteurs.

Aujourd'hui, de nombreux progrès ont été effectués dans le domaine des actifs amincissants et un certain nombre de substances, introduites dans des produits cosmétiques ou pharmaceutiques, ont vu le jour. Cependant, il reste encore des progrès à faire afin de pouvoir disposer de produits cosmétiques ou pharmaceutiques capables de régler ces problèmes d'une manière véritablement satisfaisante. Il subsiste donc toujours un besoin d'actif ayant une action réellement efficace en tant qu'agent amincissant.

La présente invention vise à combler cette lacune et a pour principal objectif de fournir un nouveau principe actif amincissant. En effet, les inventeurs ont réussi à sélectionner des substances particulières présentant des propriétés remarquables lorsque celles-ci sont appliquées sur la peau.

Ils ont ainsi découvert qu'un peptide correspondant à la formule générale (I) :



dans laquelle (AA) est un quelconque acide aminé ou un de ses dérivés, n est un entier compris entre 0 et 3 ; a un effet amincissement localisé lorsqu'il est appliqué sur la peau ; et, plus particulièrement, qu'il est capable de réduire, d'éliminer ou de prévenir les surcharges graisseuses sous-cutanées.

Ce peptide peut être ainsi utilisé dans ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou pharmaceutique, à usage topique, destinée au traitement de la cellulite et/ou au traitement de la peau d'orange. Il est utilisé d'une manière plus générale afin de réduire, éliminer ou prévenir les surcharges graisseuses sous-cutanées.

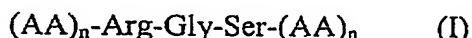
Il a été constaté que le peptide selon l'invention, ou la composition le contenant, possède une action efficace au niveau des adipocytes. En effet, il contribue à faire diminuer significativement la quantité de triglycéride contenue dans les adipocytes de l'hypoderme.

Ce phénomène est, vraisemblablement, dû à une augmentation du phénomène de lipolyse, qui passe par une augmentation de la quantité d'ATP intracellulaire suivie d'une augmentation de la quantité d'AMPc intracellulaire. Cette augmentation de la quantité d'AMPc a pour conséquence une stimulation accrue de la Triglycéride-lipase, enzyme qui permet l'hydrolyse des triglycérides en acides gras.

La lipolyse, étant la réaction d'élimination des triglycérides stockés dans les adipocytes, une augmentation de ce phénomène permettra une élimination plus importante des triglycérides ainsi qu'une augmentation du relargage des acides gras libres et du glycérol dans le milieu extracellulaire.

Ainsi, lorsque la quantité de triglycérides présents dans les vacuoles adipocytaires diminue, leur volume décroît. La peau reprend ainsi petit à petit son aspect « normal » : le tissu cellulistique est diminué, l'effet peau d'orange est atténué. L'aspect disgracieux du corps s'estompe peu à peu.

Ainsi, la présente invention a donc pour objet l'utilisation d'une quantité efficace d'au moins un peptide correspondant à la formule générale (I) :



dans laquelle (AA) est un quelconque acide aminé ou un de ses dérivés, n étant compris entre 0 et 3, comme principe actif amincissant dans ou pour la préparation d'une composition cosmétique et/ou dermatologique et/ou pharmaceutique.

Selon un autre aspect, le peptide selon l'invention peut être utilisé dans ou pour la fabrication d'une composition, à usage topique, destinée au traitement de la cellulite et/ou au traitement de la peau d'orange. Le peptide ou la composition le contenant est avantageusement utilisé afin de réduire, éliminer ou prévenir les surcharges graisseuses sous-cutanées.

En effet, le peptide possède des effets intéressants en cosmétique et en dermatologie, principalement en raison de son activité particulière et prononcée sur la lipolyse, ce qui le rend particulièrement utile dans des préparations à visée amincissante. Il va permettre d'augmenter l'élimination des triglycérides contenus dans les vacuoles adipocytaires.

Le peptide présente une activité stimulatrice du mécanisme de lipolyse dans les adipocytes. Il permet ainsi de favoriser l'élimination de triglycérides, notamment en permettant d'augmenter le taux d'AMPc intracellulaire des adipocytes. Cette augmentation de la quantité d'AMPc intracellulaire permettra une accentuation de l'activité de la triglycéride-lipase.

Ainsi, le degré d'activité lipolytique de peptide selon l'invention et sa capacité à agir sur la lipolyse, va varier en fonction de la quantité d'AMPc. Ce composé va permettre de diminuer, ralentir ou résorber les dépôts graisseux. Le peptide selon l'invention ou la composition le contenant aura une activité amincissante et permettra d'améliorer l'aspect de la peau et, en particulier, d'atténuer l'aspect « peau d'orange ».

Le terme "acide aminé" se réfère ici à tout acide organique naturel ou non naturel ayant la formule (II) :



où chaque $-\text{R}$ est indépendamment sélectionné entre un hydrogène et un groupement alkyl ayant entre 1 et 12 atomes de carbone. Préférentiellement, au moins un groupement $-\text{R}$ de chaque acide aminé est un hydrogène.

Par le terme "alkyl", on entend ici une chaîne carbonée pouvant être linéaire ou ramifiée, substituée (mono- ou poly-) ou non-substituée ; saturée, mono-saturée (une double ou triple liaison dans la chaîne) ou poly-insaturée (deux ou plusieurs doubles liaisons, deux ou plusieurs triples liaisons, une ou plusieurs doubles liaisons et une ou plusieurs triples liaisons dans la chaîne).

Le peptide utilisé selon l'invention peut contenir de 3 à 9 résidus d'acides aminés, et, en particulier, 3, 4 ou 5 résidus d'acides aminés.

L'invention concerne notamment l'utilisation de peptides contenant au moins la séquence peptidique Arginine-Glycine-Serine ainsi que l'utilisation de dérivés de ces peptides.

Selon un mode de réalisation actuellement préféré, le peptide précité est préférentiellement le peptide de séquence Arg-Gly-Ser.

Lorsque l'on utilise un peptide contenant le tripeptide Arginine-Glycine-Serine, il est bien entendu que celui-ci est choisi de telle sorte que les acides aminés entourant le motif Arginine-Glycine-Serine, tant par leur nature que par la structure secondaire du peptide qu'ils vont induire, n'empêchent pas celui-ci d'exercer l'activité pour laquelle il est utilisé dans la présente invention.

Les dérivés d'acides aminés et les dérivés de peptides sont, par exemple, ceux dont au moins un groupement fonctionnel (en particulier les groupements amines et carboxyliques) est protégé avec un groupement protecteur.

En effet, il se peut que pour des questions de résistance à la dégradation, il soit nécessaire d'utiliser, selon l'invention, une forme protégée du peptide. La forme de protection doit évidemment être une forme biologiquement compatible et doit être compatible avec une utilisation dans le domaine des cosmétiques ou de la pharmacie.

De nombreuses formes de protection biologiquement compatibles peuvent être envisagées, elles sont bien connues de l'homme du métier, comme par exemple l'acylation ou l'acétylation de l'extrémité amino-terminale, ou l'amidation ou l'estérification de l'extrémité carboxy-terminale.

Ainsi, l'invention concerne une utilisation telle que définie précédemment caractérisée par le fait que le peptide est sous forme protégée ou non.

De préférence, on utilise une protection basée soit sur l'acylation ou l'acétylation de l'extrémité amino-terminale, soit sur l'amidation ou l'estérification de l'extrémité carboxy-terminale, soit encore des deux.

Les dérivés d'acides aminés et les dérivés de peptides concernent aussi les acides aminés et les peptides reliés entre eux par une liaison pseudo-peptidique. On entend par "liaison pseudo-peptidique" tous les types de liaisons susceptibles de remplacer les liaisons peptidiques "classiques".

Dans le domaine des acides aminés, la géométrie des molécules est telle qu'elles peuvent théoriquement se présenter sous la forme d'isomères optiques différents. Il existe en effet une conformation moléculaire de l'acide aminé (AA) telle qu'elle dévie à droite le plan de polarisation de la lumière (conformation dextrogyre ou D-aa), et une conformation moléculaire de l'acide aminé (aa) telle qu'elle dévie à gauche le plan de polarisation de la lumière (conformation lévogyre ou L-aa). La nature n'a retenu pour les acides aminés naturels que la conformation lévogyre. En conséquence, un peptide d'origine naturelle ne sera constitué que d'acides aminés de type L-aa.

Cependant la synthèse chimique en laboratoire permet de préparer des acides aminés ayant les deux conformations possibles. A partir de ce matériel de base, il est ainsi possible d'incorporer lors de la synthèse de peptide aussi bien des acides aminés sous forme d'isomères optiques dextrogyre ou lévogyre.

Ainsi, les acides aminés constituant le peptide selon l'invention, peuvent être sous configuration L- et D-. De manière préférentielle, les acides aminés sont sous forme L-. Le peptide selon l'invention peut donc être sous forme L-, D- ou DL-.

Les peptides, objets du présent brevet, peuvent être obtenus soit par synthèse chimique classique (en phase solide ou en phase homogène liquide), soit par synthèse enzymatique (Kullman et al., J. Biol. Chem. 1980, 225, 8234) à partir d'acides aminés constitutifs ou de leurs dérivés.

Les peptides selon l'invention peuvent être aussi obtenus par fermentation d'une souche de bactéries modifiées ou non, par génie génétique pour produire les peptides de séquence indiquée précédemment et leurs fragments, ou encore par extraction de protéines d'origine animale ou végétale, préférentiellement d'origine végétale, suivie d'une hydrolyse contrôlée qui libère les fragments peptidiques de tailles moyennes et de petites tailles dont il est question, avec la condition que les éléments libérés doivent contenir au moins la séquence Arg-Gly-Ser.

De très nombreuses protéines trouvées dans les plantes sont susceptibles de contenir ces séquences au sein de leur structure. L'hydrolyse ménagée permet de dégager ces fragments peptidiques.

Il est possible, mais non nécessaire pour réaliser l'invention, d'extraire soit les protéines concernées d'abord et de l'hydrolyser ensuite, soit d'effectuer l'hydrolyse d'abord sur un extrait brut et de purifier les fragments peptidiques ensuite.

D'autres procédés plus simples ou plus complexes peuvent être envisagés par l'homme du métier connaissant le métier de synthèse, d'extraction et de purification des protéines et des peptides. Ainsi le peptide selon l'invention peut être un peptide d'origine naturelle ou synthétique. Préférentiellement selon l'invention, le peptide est obtenu par synthèse chimique.

Dans la composition selon l'invention, le peptide peut être un mélange de dérivés peptidiques et/ou constitué de dérivés d'acides aminés.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, le peptide précité est préalablement solubilisé dans un ou plusieurs solvants cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable, classiquement utilisé par l'homme du métier, comme l'eau, l'éthanol, le propylène glycol, le butylène glycol, le dipropylène glycol, les diglycols éthoxylés ou propoxylés, les polyols cycliques, la vaseline, une huile végétale ou tout mélange de ces solvants.

Selon encore un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, le peptide précité est préalablement solubilisé dans un vecteur cosmétique ou pharmaceutique comme les liposomes ou adsorbés sur des polymères organiques poudreux, des supports minéraux comme les talcs et bentonites, et plus généralement solubilisés dans, ou fixés sur, tout vecteur cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

Selon un autre aspect, l'invention concerne une composition cométique destinée à obtenir une action amincissante, et/ou destiné à réduire, éliminer ou à prévenir les surcharges graisseuses sous-cutanées, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité cosmétiquement efficace afin d'obtenir ladite action amincissante et/ou afin de réduire, éliminer ou prévenir les surcharges graisseuses sous-cutanées, d'au moins un peptide correspond à la formule générale (I).

La composition selon l'invention est aussi avantageusement destinée à lutter contre la cellulite et/ou destinée à faire diminuer ou disparaître le phénomène de peau d'orange.

La composition contenant le peptide selon l'invention peut être une composition cosmétique ou dermatologique ou pharmaceutique. Préférentiellement selon l'invention, la composition est une composition cosmétique, car elle est destinée à améliorer l'aspect et les performances cutanées générales de l'individu qui en fait usage.

La composition selon l'invention est préférentiellement une composition cosmétique et/ou dermatologique adaptée à l'administration par voie topique cutanée comprenant un milieu cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

Il est bien évident que l'invention s'adresse aux mammifères en général et plus particulièrement aux êtres humains.

La composition selon l'invention peut être appliquée localement sur les zones du visage ou du corps à affiner, en particulier sur les hanches, les fesses, les cuisses, le ventre, le visage.

L'avantage de la présente invention est de pouvoir disposer d'un traitement par voie topique efficace contre l'adiposité tout en employant des méthodes « douces ».

La quantité efficace de principe actif correspond à la quantité nécessaire pour obtenir le résultat désiré.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, le peptide précité est présent, dans les compositions de l'invention, à une concentration comprise entre 0,005 et 500 ppm (parties par million) environ, et préférentiellement à une concentration comprise entre 0,1 et 50 ppm environ en poids par rapport au poids total de la composition finale.

Préférentiellement, les compositions selon la présente invention se présenteront sous une forme galénique adaptée à l'administration par voie topique cutanée, et couvrent toutes les formes cosmétiques ou dermatologiques. Ces compositions doivent donc contenir un milieu cosmétiquement acceptable, c'est-à-dire compatible avec la peau et les muqueuses.

Ces compositions pourront notamment se présenter sous forme d'une solution aqueuse, hydralcoolique ou huileuse ; d'une émulsion huile-dans-eau, eau-dans-huile ou émulsions multiples ; elles aussi peuvent se présenter sous forme de crèmes, de suspensions, ou encore poudres, adaptées à une application sur la peau, les muqueuses, les lèvres et/ou les cheveux.

Ces compositions peuvent être plus ou moins fluides et avoir l'aspect d'une crème, d'une lotion, d'un lait, d'un sérum, d'une pommade, d'un gel, d'une pâte ou d'une mousse. Elles peuvent aussi se présenter sous forme solide, comme un stick ou être appliquées sur la peau sous forme d'aérosol.

Ces compositions comprennent, en outre, tout additif usuellement utilisé dans le domaine d'application envisagé ainsi que les adjuvants nécessaires à leur formulation, tels que des solvants, des épaississants, des diluants, des anti-oxydants, des colorants, des filtres solaires, des agents auto-bronzants, des pigments, des charges, des conservateurs, des parfums, des

absorbeurs d'odeur, des actifs cosmétiques ou pharmaceutiques, des huiles essentielles, des vitamines, des acides gras essentiels, des tensioactifs, des polymères filmogènes, etc...

Dans tous les cas, l'homme du métier veillera à ce que ces adjuvants ainsi que leurs proportions soient choisis de telle manière à ne pas nuire aux propriétés avantageuses recherchées de la composition selon l'invention. Ces adjuvants peuvent, par exemple, correspondre de 0,01 à 20 % du poids total de la composition.

Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la phase grasse peut représenter de 5 à 80 % en poids et de préférence de 5 à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les émulsionnants et co-émulsionnants utilisés dans la composition seront choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine considéré. Par exemple, ils peuvent être utilisés en une proportion allant de 0,3 à 30 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir les éventuels composés complémentaires, actifs ou non-actifs, et/ou leurs quantités, de telle sorte que les propriétés avantageuses du mélange ne soient pas, ou sensiblement pas, altérées par l'adjonction envisagée.

Selon un autre aspect, la présente invention concerne un procédé de soin cosmétique afin d'obtenir une action amincissante. Ainsi qu'un procédé de soin cosmétique destiné à réduire, éliminer et/ou prévenir les surcharges graisseuses sous-cutanées, et/ou destiné à lutter contre la cellulite et/ou à lutter contre le phénomène de peau d'orange, consistant à appliquer, topiquement, sur les zones concernées de la peau, une quantité efficace d'au moins un peptide correspondant à la formule générale (I) précédemment définie.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront mieux à la lecture des exemples donnés à titre illustratif et non limitatif.

Exemple 1 : Mise en évidence de l'activité du tripeptide Arg-Gly-Ser sur les adipocytes.

1) Principe du test in-vitro.

L'effet du peptide est évalué par observation microscopique du nombre et de la taille des vacuoles lipidiques des adipocytes après coloration. Les adipocytes étant incubés, ou non, en présence de la substance à tester.

2) Modèle expérimental.

La mise en évidence de l'activité biologique du principe actif a été réalisée sur la lignée cellulaire préadipocyttaire 3T3-L1, maintenue dans un milieu adéquat. Ces préadipocytes étant capables de rentrer, dans certaines conditions, en phase de différentiation terminale.

Les cellules sont ensemencées dans des Labteks et entretenues jusqu'à 100 % de confluence en milieu de culture DMEM 10 % et SVF.

Arrivées à confluence, les cellules sont alors cultivées en milieu de culture classique, contenant des inducteurs de différenciation (IBMX, dexaméthasone et insuline), de façon à passer en phases de différentiation terminale et à obtenir ainsi des adipocytes matures.

Les adipocytes sont alors traités avec le peptide de séquence Arg-Gly-Ser, représentatif de la famille de peptide selon l'invention, mis en solution à 1 % d'une solution à 50 ppm. Les adipocytes sont incubés pendant des durées différentes : 30 minutes, 3 heures et 6 heures.

Après les différentes périodes d'incubation, en présence, ou non, de l'actif à tester, les adipocytes sont colorés avec la solution « Oil Red » (*Sigma*, O-0625).

Cette solution est préparée par ajout de 0,5g de produit dans 100mL d'isopropanol et par dilution au 4/10 dans de l'eau distillée, puis filtration.

Les adipocytes sont fixés durant 10 minutes dans une solution de formol 4 % et NaCl, la solution Red Oil est appliquée durant 15 minutes. Une contre-coloration à l'Hématoxyline, durant 30 secondes, est possible.

Les cellules sont ensuite rincées avec de l'eau tiède et montées sur lames, en milieu hydrophile (*Aquatex*). L'observation est effectuée au microscope optique.

3) Résultats

Les résultats de l'observation des cellules démontrent que, contrairement aux adipocytes matures témoins (sur lesquels l'actif n'a pas été appliqué), qui ont une forme volumineuse sphérique et une accumulation importante de vésicules lipidiques intra-cytoplasmique ; les adipocytes matures, traités par une solution contenant l'actif selon l'invention, ont une morphologie moins arrondie et un contenu en vésicules lipidiques intra-adipocytaires nettement diminué.

La solution contenant le peptide selon l'invention s'avère donc particulièrement efficace dans le processus de limitation de l'hypertrophie adipocytaire en augmentant,

vraisemblablement, le phénomène de lipolyse. Il permet donc une élimination des triglycérides contenus dans les vésicules intra-adipocytaires.

Ces résultats sont confirmés par le dosage du taux de glycérol relargué par les adipocytes dans le milieu surnagent, selon la technique d'analyse par HPLC, ainsi que par une technique de dosage enzymatique.

Exemple 2 – Préparation de compositions

1- Crème amincissante

<i>Noms commerciaux</i>	<i>Noms INCI</i>	<i>% massique</i>
PHASE A		
Montanov 68	Cetearyl Alcohol (and) Cetearyl Glucoside	5.00
Squalane	Squalane	2.50
DUB IPP	Isopropyl Palmitate	3.50
Eutanol G	Octyldodecanol	1.50
Phenonip	Phenoxyethanol (and) Methylparaben (and) Ethylparaben (and) Butylparaben (and) Propylparaben (and) Isobutylparaben	0.50
PHASE B		
Eau déminéralisée	Aqua (Water)	Qsp
Glycerine	Glycerin	3.00
Butylene Glycol	Butylene glycol	3.00
PHASE C		
Simulgel EG	Sodium Acrylate/Acryloyldimethyl Taurate Copolymer (and) Isohexadecane (and) Polysorbate 80	0.60
PHASE D		
Peptide Arg-Gly-Ser		1.25 ppm
Parfum	Parfum (Fragrance)	Qsp
Colorant		Qsp

Mode opératoire

Les constituants de la phase A sont fondus à 75°C et les constituants de la phase B chauffés à 75°C. La phase A est émulsionnée à B, puis le mélange est refroidi en dessous de 40°C. Les phases C et D sont ensuite additionnées sous agitation constante.

2 – Spray Raffermissant – Amincissant

Noms commerciaux	Noms INCI	% massique
PHASE A		
Emulgade SEV	Glyceryl Stearate (and) Ceteareth-20 (and) Ceteareth-12 (and) Cetearyl Alcohol	4.60
Eumulgin B2	Ceteareth-20	1.40
Cetiol OE	Dicaprylyl Ether	3.00
DUB B1215	C12-C15 Alkyl Benzoate	5.00
Phenonip	Phenoxyethanol (and) Methylparaben (and) Ethylparaben (and) Butylparaben (and) Propylparaben (and) Isobutylparaben	0.50
DUB INTN	Isononyl Isononanoate	5.00
Phenonip	Phenoxyethanol (and) Methylparaben (and) Ethylparaben (and) Butylparaben (and) Propylparaben (and) Isobutylparaben	0.50
PHASE B		
Eau déminéralisée	Aqua (Water)	15.00
Glycerine	Glycerin	3.00
PHASE C		
Eau déminéralisée	Aqua (Water)	Qsp
PHASE D		
Peptide Arg-Gly-Ser		1.50 ppm
Parfum	Parfum (Fragrance)	qsp
Colorant		qsp

Mode opératoire

Les constituants de la phase A et de la phase B sont chauffés séparément à 65°C ; la phase B est incorporée à la phase A sous agitation. La température du mélange est montée à 83°C puis il est refroidi jusqu'à une température d'inversion de phase. La phase C est ensuite

additionnée. L'actif est incorporé lorsque la température atteint moins de 40°C. Il est alors possible d'ajouter des parfums et/ou des colorants.

3 – Gel Raffermissant – Amincissant – anti-cellulite

<i>Noms commerciaux</i>	<i>Noms INCI</i>	<i>% massique</i>
1. Carbopol Ultrez 10 (2%)	Carbomer	25.00
2. Eau déminéralisée	Aqua (Water)	Qsp
3. DUB DIOL	Methyl Propanediol	3.00
4. EDTA	Tetrasodium EDTA	0.10
5. Glydant Plus Liquid	DMDM Hydantoin (and) Iodopropynyl butylcarbamate	0.20
6. Peptide Arg-Gly-Ser		1.25 ppm
7. TEA	Triethanolamine	0.50
8. Parfum	Parfum (Fragrance)	Qsp
9. Colorant hydrosoluble		Qsp

Mode opératoire

Le gel de Carbopol est préparé à 2 %. Les ingrédients sont ajoutés dans l'ordre énuméré ci-dessus, sous agitation. Le mélange est ensuite neutralisé avec la TEA. Le parfum et les colorants sont ajoutés si nécessaire.

REVENDICATIONS :

1. Utilisation d'une quantité efficace d'au moins un peptide correspondant à la formule générale (I) :



dans laquelle (AA) est un quelconque acide aminé ou un de ses dérivés, n est un entier compris entre 0 et 3 ; en tant qu'agent amincissant, dans ou pour la préparation d'une composition cosmétique et/ou dermatologique et/ou pharmaceutique.

2. Utilisation d'une quantité efficace d'au moins un peptide selon la revendication 1, dans ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou pharmaceutique, à usage topique, destinée au traitement de la cellulite et/ou de la peau d'orange ; et/ou afin de réduire, éliminer ou prévenir les surcharges graisseuses sous-cutanées.
3. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que le peptide possède la séquence Arg-Gly-Ser.
4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que le peptide est choisi parmi les peptides dont au moins un groupement fonctionnel est protégé par un groupement protecteur, ce groupement protecteur étant soit une acylation ou une acétylation de l'extrémité amino-terminale, soit sur une amidation ou une estérification de l'extrémité carboxy-terminale, soit les deux.
5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que le peptide est présent, dans la composition, à une concentration comprise entre 0,005 et 500 ppm environ, et préférentiellement à une concentration comprise entre 0,1 et 50 ppm.
6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que le peptide est préalablement solubilisé dans un ou plusieurs solvants cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables comme l'eau, l'éthanol, le propylène glycol, le butylène glycol, le dipropylène glycol, les diglycols éthoxylés ou

propoxylés, les polyols cycliques, la vaseline, une huile végétale ou tout mélange de ces solvants.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que le peptide est préalablement solubilisé dans un vecteur cosmétique ou pharmaceutique comme les liposomes ou adsorbés sur des polymères organiques poudreux, des supports minéraux comme les talcs et bentonites, et plus généralement solubilisés dans, ou fixés sur, tout vecteur cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.
8. Composition cométique destinée à obtenir une action amincissante ; et/ou destinée à réduire, éliminer ou à prévenir les surcharges graisseuses sous-cutanées ; et/ou destinée à lutter contre la cellulite et/ou à faire diminuer ou disparaître le phénomène de peau d'orange ; caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité cosmétiquement efficace d'au moins un peptide tel que défini selon les revendications précédentes.
9. Procédé de soin cosmétique destiné à réduire, éliminer et/ou prévenir les surcharges graisseuses sous-cutanées ; et/ou destiné à lutter contre la cellulite ; et/ou à lutter contre le phénomène de peau d'orange, caractérisé en ce que l'on applique sur la peau une composition contenant, comme principe actif, au moins un peptide tel que défini selon les revendications précédentes.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../1...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et
les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

INV

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		Bv 03-41
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0309889
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
UTILISATION D'UN PEPTIDE COMME PRINCIPE ACTIF AMINCISSANT.		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
Société d'Extraction des Principes Actifs (VINCIENCE) 655 route du Pin Montard - les Bouillides - BP 212 06904 Sophia Antipolis FRANCE		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
<input checked="" type="checkbox"/> Nom		DAL FARRA
Prénoms		Claude
Adresse	Rue	30 Chemin de San Peyre
	Code postal et ville	10 16 16 5 0 OPIO
Société d'appartenance (facultatif)		VINCIENCE
<input checked="" type="checkbox"/> Nom		DOMLOGE
Prénoms		Nouha
Adresse	Rue	10 Traverse du Barri
	Code postal et ville	10 16 15 16 0 VALBONNE
Société d'appartenance (facultatif)		VINCIENCE
<input checked="" type="checkbox"/> Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	1 1 1 1 1
Société d'appartenance (facultatif)		

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)

DU (DES) DEMANDEUR(S)

OU DU MANDATAIRE

(Nom et qualité du signataire)

Daniel DAL FARRA,
Président de Vincience SA

PCT Application

FR200303280

